

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-255637

(43)Date of publication of application : 21.09.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/05  
 A61K 7/00  
 A61K 7/48  
 A61K 31/12  
 A61K 31/34  
 A61K 31/35  
 // C07D311/36  
 C07D311/38  
 C07D311/58  
 C07D311/60

(21)Application number : 10-063167

(71)Applicant : KANSAI KOUSO KK

(22)Date of filing : 13.03.1998

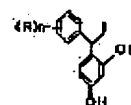
(72)Inventor : SAKAI KATSUMI  
 KONDO RYUICHIRO  
 SHIMIZU KUNIYOSHI  
 SATO HIROAKI

## (54) TYROSINASE ACTIVITY INHIBITOR AND COSMETIC

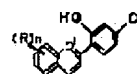
## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor highly inhibiting tyrosinase activity involved in melanogenesis and usable in e.g. bleaching cosmetics, by including one or more kinds of specific flavonoids as active ingredient.

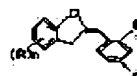
SOLUTION: This tyrosinase activity inhibitor is obtained by including (A) as active ingredient,  $\geq 0.0001$  wt.% of one or more kinds of flavonoids of formula I to formula V (R is OH, carbonyl, a 1-9C alkyl, alkenyl- or alkoxy; (n) is 0-3) or the like and (B) as necessary, another tyrosinase activity inhibitor. To prepare the component A, flavonoids or isoflavonoids afforded by e.g. extraction from natural plants are nitrated and then aminated by conventional means followed by addition of hydroxyl groups. The other objective cosmetic is obtained by including  $\geq 0.0001$  wt.%, pref. 0.0001-20 wt.%, more pref. 0.0001-10 wt.% of the flavonoids.



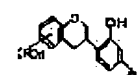
I



II



III



IV



V

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-255637

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月21日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/05	A E D	A 6 1 K 31/05	A E D
7/00		7/00	X
			C
			D
7/48		7/48	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-63167	(71) 出願人	591267785 関西酵素株式会社 福岡県大野城市仲畑 2 丁目 8 番 41 号
(22) 出願日	平成10年(1998) 3月13日	(72) 発明者	坂井 克己 福岡県宗像郡福岡町3693番地の33 福岡グ リーントウン
		(72) 発明者	近藤 隆一郎 福岡県福岡市東区香椎 1 - 23 - 8 - 408
		(72) 発明者	清水 邦義 福岡県福岡市東区筥松 4 - 5 - 12 光吉荘 8
		(74) 代理人	弁理士 酒井 一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ活性阻害剤及び化粧料

(57) 【要約】

【課題】メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制するチロシナーゼ活性阻害剤、並びにチロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等を示す化粧料を提供すること。

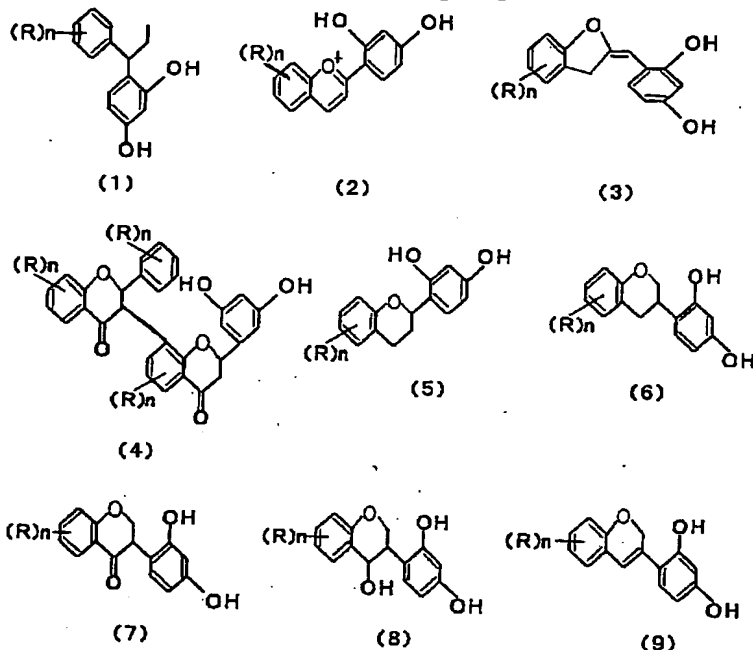
【解決手段】4位置換レゾルシノール骨格を有する特定のフラボノイド類の少なくとも1種を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤及び該チロシナーゼ活性阻害剤を含む化粧料。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1) ~ (9) (式中 R は同一若しくは異なる基であって、水酸基、カルボニル基、炭素数 1 ~ 9 のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示

し、n は 0 ~ 3 の整数である) で表されるフラボノイド類の少なくとも 1 種を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤。

## 【化 1】



【請求項 2】 請求項 1 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含む化粧料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚のシミ、ソバカス等の予防又は治療、並びに美白化粧料等の有効成分として利用可能なチロシナーゼ活性阻害剤及び該阻害剤を利用した化粧料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、皮膚のシミ、ソバカスの予防又は治療、並びに美白効果を目的として、チロシナーゼ活性を阻害することによりメラニン生成を抑制する物質が種々提案されている。具体的には、ビタミン C、ハイドロキノン、コウジ酸、チオール系化合物、種々の動植物抽出物が知られており、これらを配合する化粧料が開発され、商品化されている。また、4 位置換レゾルシノール骨格を有する特定の化合物や特定のフラボノイド化合物を美白剤に応用することも提案されている (例えば特開平 2-49715 号公報、特開昭 55-111411 号公報、特開昭 57-35506 号公報、特開平 6-16531 号公報等)。しかし、前記ビタミン C、ハイドロキノン、コウジ酸は極性が高いため、化粧料として配合するにはこの点を考慮する必要がある。また前記チオール系化合物は、化粧料への配合にあたって安定性に問題がある。一方、4 位置換レゾルシノール骨格を有する化合物や、この 4 位置換レゾルシノール骨格を含むフラボ

ノイド化合物であれば必ず美白作用が期待できるチロシナーゼ阻害活性を有するというものではなく、フラボノイド類であってもチロシナーゼ阻害活性を殆ど示さない化合物も同じように種々知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制し、美白化粧品等に利用できるチロシナーゼ活性阻害剤を提供することにある。本発明の別の目的は、チロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等が期待できる化粧料を提供することにある。

## 【0004】

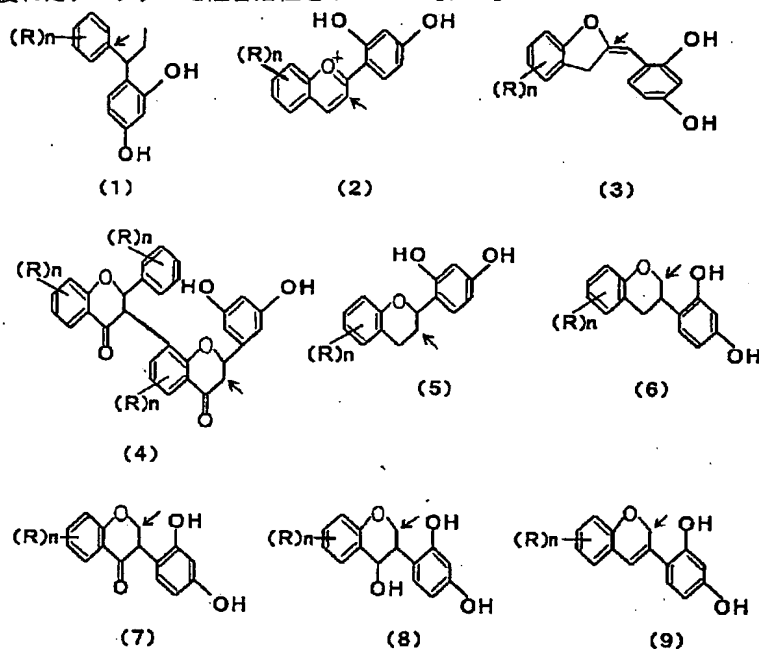
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、4 位置換レゾルシノール骨格を有する化合物において、チロシナーゼ阻害活性を示す化合物と示さない化合物の存在に着目した。そして、4 位置換レゾルシノール骨格を有するフラボノイド類においてチロシナーゼ阻害活性を示さない化合物も多々存在するが、この 4 位置換レゾルシノール骨格は、やはりチロシナーゼ阻害活性を示す物質において重要であって、合わせてレゾルシノール骨格に続く下記式 (1) ~ (9) において矢印を付した位置にカルボニル基を有するものは該阻害活性がなく、またこの位置にアゾ基や塩素元素を有するものも該阻害活性が低下することが判った。従って、前記矢印を付した位置の構造もチロシナーゼ阻害活性に大きく寄与していることを見出した。そして、こ

の結果から、既存のフラボノイド類のうち、4位置換レゾルシノール骨格を有し、且つ前記矢印を付した位置の構造が特定のものが、優れたチロシナーゼ阻害活性を示

すことをつきとめ本発明を完成した。

【0005】

【化2】

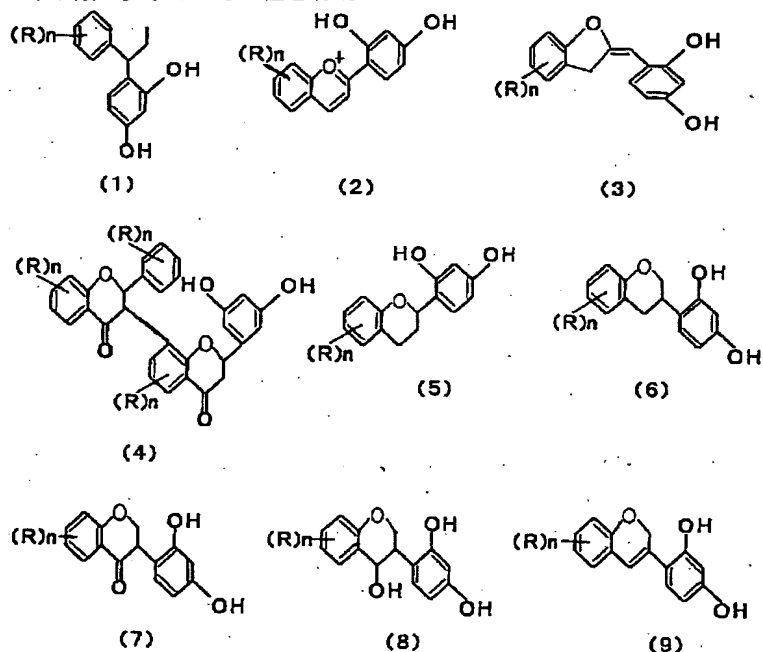


【0006】すなわち本発明によれば、式(1)～(9) (式中Rは同一若しくは異なる基であって、水酸基、カルボニル基、炭素数1～9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示し、nは0～3の整数である)で表されるフラボノイド類の少なくとも1種を有効

成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤が提供される。

【0007】

【化3】



【0008】また本発明によれば、前記チロシナーゼ活性阻害剤を含む化粧料が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】以下本発明を更に詳細に説明す

る。本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記式(1)～(9)で示されるフラボノイド類の1種又は2種以上を有効成分として含有し、所望により公知のチロシナーゼ活性阻害剤と組合わせて用いても良い。前記式(1)～(9)において、Rは同一若しくは異なる基であって、水酸基、カルボニル基、炭素数1～9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示し、nは0～3の整数を示す。これらの置換基は、前述の式中の矢印で示した位置の構造に影響を及ぼさない置換基であるので、Rの範囲内においてどのような置換構造をとっても、またRを含まない(n=0)場合であっても同様に優れたチロシナーゼ活性阻害能を示す。従って、本発明に用いることができる具体的なフラボノイド類は、公知の方法によりRの範囲内において容易に設計、合成することができる。

【0010】これらのフラボノイド類を調製するには、天然から抽出処理等して得られたフラボノイド又はイソフラボノイドに、常法によりニトロ化、アミノ化を経て水酸基を付加する方法等により容易に得ることができる。フラボノイド又はイソフラボノイドを天然から抽出するには、例えば、まず、高等植物を粉碎機で細かく粉碎し、エーテルに浸漬し、室温で1昼夜保持する。次いで、攪拌後、濾過してエーテル抽出液を得、得られたエーテル抽出液から溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー及び2回のシリカゲルMPLC処理を行い、各フラボノイド類及びイソフラボノイド類の画分を得る。得られた画分をLC-HR FABMS (liquid chromatography-high resolution fast atom bombardment mass spectrometry) 及びNMRにより分析し、目的のフラボノイド、イソフラボノイドを精製分離することができる。

【0011】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記有効成分を含有しておれば良く、その含有割合は、0.0001重量%以上である。

【0012】本発明の化粧料は、前記チロシナーゼ活性阻害剤を必須成分として含有し、好ましくはチロシナーゼ活性阻害作用に基づくメラニン生成抑制作用を示し、美白化粧料等とすることができる。前記チロシナーゼ活性阻害剤の化粧料への配合割合は、有効成分である前記フラボノイド類を0.0001重量%以上、特に0.0001～20重量%、更には0.0001～10重量%であるのが望ましい。

【0013】本発明の化粧料には、前記チロシナーゼ活性阻害剤の他に、その目的に応じて種々の材料を配合することができる。特に従来公知の美白剤、しわ予防剤、保湿剤又はこれらの混合物を配合することにより、所望効果を相乗的に向上させることができる。

【0014】前記美白剤としては、例えばコウジ酸、アスコルビン酸、ハイドロキノン、チオール系化合物、前

記フラボノイド類以外のチロシナーゼ活性阻害作用を示す4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物、これらの誘導体、これらを含有する動植物の抽出物又はこれらの混合物等が挙げられる。前記保湿剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類；アミノ酸、乳酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等のNMF成分；ヒアルロン酸；コラーゲン；エラスチン；コンドロイチン硫酸；フィブロネクチン；セラミド類；ヘパリン類似様物質；キトサン等の水溶性高分子物質又はこれらの混合物等が挙げられる。前記美白剤、しわ防止剤又は保湿剤を配合する際の配合割合は、好ましくは前記チロシナーゼ活性阻害剤の有効成分の0.001～1000倍量、特に好ましくは0.005～500倍量の範囲で配合するのが望ましい。

【0015】本発明の化粧料には、化粧料の種類に応じて一般に配合する油脂類、界面活性剤、アルコール類、脂肪酸類、防腐剤、殺菌剤、増粘剤、坑炎症剤、酸化防止剤、色素、香料、水溶性高分子、紫外線吸収剤、キレート剤、pH調整剤、緩衝剤、精製水等の他の成分を適宜配合することもできる。

【0016】前記増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン等の天然高分子物質；メチルセルロース、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質；カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子物質又はこれらの混合物等が挙げられる。前記防腐剤としては、安息香酸塩、ソルビン酸塩、ジヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、2,2,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3,4,4'-トリクロロカルバニド、塩化ベンザルコニウム、エタノール等が挙げられる。前記酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキソトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ビタミンE、没食子酸プロピル等が挙げられる。前記紫外線吸収剤としては、4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート、酸化チタン、カオリン、タルク等が挙げられる。前記キレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、クエン酸塩、酒石酸、グルコン酸等が挙げられる。前記pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、リン酸水素カリウム、炭酸カリウム、クエン酸等が挙げられる。

【0017】本発明の化粧料は、前記有効成分や必要に応じて他の成分を、各種目的に応じて配合することによって、医薬品、医薬部外品又は化粧品として調製することができる。具体的にはローション、乳液、クリーム、

パック剤、皮膚洗浄剤、ハップ剤、プラスター剤、ペースト剤、軟膏、エッセンス、ゲル剤、シャンプー、リンス、パウダー、ファンデーション、化粧水、洗顔料、ヘアートニック、養毛剤、浴用剤等に調製することができる。この際他の成分は、前述の成分の他に、このような各用途に従来使用されている成分を適宜選択して配合することができる。

#### 【0018】

【発明の効果】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記フラボノイド類を有効成分とするので、メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制することができる。また本発明の化粧料は、前記チロシナーゼ活性阻害剤を必須成分として含有するので、チロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等が期待でき、しかも前記有効成分は、化粧料中に安定に配合することができるので、広範囲に及ぶ各種化粧料とすることができる。

#### 【0019】

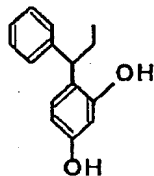
【実施例】以下、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

常法により調製した前記式(1)のnが0である下記式で示されるフラボノイド類を試料とし、以下に示すチロシナーゼ活性阻害試験を行った。

#### 【0020】

#### 【化4】



#### 【0021】チロシナーゼ活性阻害試験

0.1% L-チロシン溶液 2.0 ml (McIlvaine 緩衝液、pH 6.8) に、試料を含むジメチルスルフォキシド溶液 0.2 ml を添加し、37℃で10分間インキュベートした。次いで、1250 unit/ml チロシナーゼ溶液 (McIlvaine 緩衝液、pH 6.8) 0.1 ml を混合し、37℃で10分間インキュベートした。分光光度計を用いてインキュベート後の475 nmの吸光度を測定し、コントロールに対するIC<sub>50</sub>を求めた。その結果IC<sub>50</sub>は13.2 μMであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

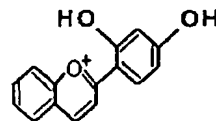
#### 【0022】実施例 2

常法により天然から抽出したアントシアニン、硝酸・硫酸混合液を氷浴中で冷却しながらゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で3時間撹拌した。反応後、クロロフォルム抽出により、2', 4'-ジニトロアントシアニンを得た。得られた2', 4'-ジニトロアントシアニン及び塩化ナトリウムをエタノール中に入れ、氷浴中で0℃を

越えないように塩酸を滴下した。滴下終了後、室温で2時間撹拌した後、減圧濃縮し、水で結晶を洗浄し2', 4'-ジアミノアントシアニンを得た。この2', 4'-ジアミノアントシアニンに亜硝酸・塩酸混合液を氷浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、0~5℃に保持して撹拌し、2時間経過後、30℃に加温した。3時間後水を加えクロロフォルムで抽出した。得られた化合物をNMRスペクトル分析したところ、前記式(2)のnが0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシアントシアニンであった。

#### 【0023】

#### 【化5】



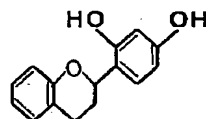
【0024】得られた2', 4'-ジヒドロキシアントシアニンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、IC<sub>50</sub>は2.8 μMであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0025】実施例 3

常法により天然から抽出したフラバンを用い、実施例2に準じて前記式(5)のnが0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシフラバンを調製した。

#### 【0026】

#### 【化6】



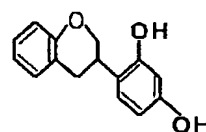
【0027】得られた2', 4'-ジヒドロキシフラバンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、IC<sub>50</sub>は2.1 μMであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0028】実施例 4

常法により天然から抽出したイソフラバンを用い、実施例2に準じて前記式(6)のnが0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシイソフラバンを調製した。

#### 【0029】

#### 【化7】



【0030】得られた2', 4'-ジヒドロキシイソフラバンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性

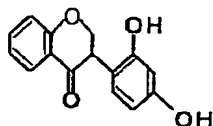
阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は $2.4 \mu M$ であり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0031】実施例5

常法により天然から抽出したイソフラバノンを用い、実施例2に準じて前記式(7)の $n$ が0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノンを調製した。

【0032】

【化8】



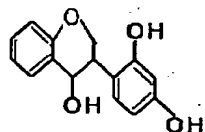
【0033】得られた2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は $23.1 \mu M$ であり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0034】実施例6

常法により天然から抽出したイソフラバノールを用い、実施例2に準じて前記式(8)の $n$ が0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノールを調製した。

【0035】

【化9】



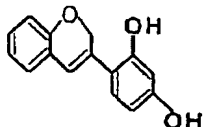
【0036】得られた2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノールを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は $22.3 \mu M$ であり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0037】実施例7

常法により天然から抽出したイソフラバー3-エンを用い、実施例2に準じて前記式(9)の $n$ が0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシイソフラバー3-エンを調製した。

【0038】

【化10】



【0039】得られた2', 4'-ジヒドロキシイソフ

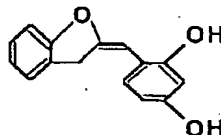
ラバー3-エンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は $15.8 \mu M$ であり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

#### 【0040】実施例8

ステアリン酸4.0重量部、セチルアルコール3.0重量部、ステアリルアルコール1.0重量部、流動パラフィン6.5重量部、ワセリン10.0重量部、ソルビタンモノステアレート1.5重量部、ポリオキシエチレンモノステアレート(25E.O.)3.0重量部及び前記式(3)の $n$ が0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシアロン1.0重量部を加熱溶解した。次いで、この加熱溶解溶液に、1,3-ブチレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部及び精製水64.9重量部を混合した後、冷却してクリームを調製した。

【0041】

【化11】

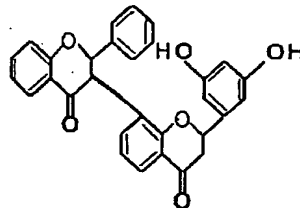


#### 【0042】実施例9

ステアリン酸4.0重量部、セチルアルコール3.0重量部、ステアリルアルコール1.0重量部、流動パラフィン6.5重量部、ワセリン10.0重量部、ソルビタンモノステアレート1.5重量部、ポリオキシエチレンモノステアレート(25E.O.)3.0重量部、前記式(4)の $n$ が0である下記式で示される2', 4'-ジヒドロキシビフラノン0.1重量部及び前記式(7)の $n$ が0である2', 4'-ジヒドロキシフラバノン0.4重量部を加熱溶解した。次いで、この加熱溶解溶液に、1,3-ブチレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、アルブチン0.2重量部及び精製水65.2重量部を混合した後、冷却してクリームを調製した。

【0043】

【化12】



#### 【0044】実施例10

前記式(8)の $n$ が0である2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノール0.5重量部、ポリオキシエチレンセチルエーテル5.0重量部、プロピレングリコール2.



0重量部、1-メントール0.1重量部、エタノール15.0重量部及び精製水77.4重量部を均一になるまで攪拌して化粧水を調製した。

【0045】実施例11

前記式(5)のnが0である2', 4'-ジヒドロキシフラバン0.5重量部、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60E.O.)2.0重量部、エタノール15.0重量部、1,3-ブチレングリコール4.0重量部及び精製水78.5重量部を均一になるまで攪拌してローションを調製した。

【0046】実施例12

スクワラン8.0重量部、ワセリン2.0重量部、ミツロウ0.5重量部、ソルビタンセスキオレート0.8重量部及びポリオキシエチレンオレイルエーテル(20E.O.)1.2重量部及び前記式(5)のnが0である2', 4'-ジヒドロキシフラバン0.5重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、カルボキシビニルポリマー0.2重量部、プロピレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、エタノール2.0重量部及び精製水79.7重量部を混合した後、冷却して乳液を調製した。

【0047】実施例13

スクワラン8.0重量部、ワセリン2.0重量部、ミツロウ0.5重量部、ソルビタンセスキオレート0.8重量部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル(20E.O.)1.2重量部及び前記式(6)のnが0である2', 4'-ジヒドロキシイソフラバン0.5重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、カルボキシビニルポリマー0.2重量部、プロピレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、エタノール2.0重量部、コウジ酸1.0重量部及び精製水78.7重量部を混合した後、冷却して乳液を調製した。

【0048】実施例14

モノステアリン酸ポリエチレングリコール1.0重量部、親油型モノステアリン酸グリセリン2.0重量部、オリーブ油5.0重量部、オレイン酸2.0重量部、前記式(6)のnが0である2', 4'-ジヒドロキシイソフラバン0.2重量部、前記式(7)のnが0である2', 4'-ジヒドロキシイソフラバノン0.3重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、ヒドロキシエチルセルロース0.2重量部、プロピレングリコール2.0重量部、グリチルリチン酸ジカリウム0.1重量部及び精製水87.2重量部を混合した後、冷却して乳液を調製した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6  
A 6 1 K 31/12  
31/34  
31/35  
// C 0 7 D 311/36  
311/38  
311/58  
311/60

識別記号

A D A

F I  
A 6 1 K 31/12  
31/34  
31/35  
C 0 7 D 311/36  
311/38  
311/58  
311/60  
A D A

(72) 発明者 佐藤 宏晶  
福岡県大野城市下大利3-12-13 ウイング102号

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**